

# ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Н. И. Гудзь<sup>1</sup>, А. М. Филипская<sup>1</sup>, О. С. Лагутина<sup>2</sup>, Р. С. Корытнюк<sup>3</sup>, П. П. Вечорик<sup>4</sup>

## ОЦЕНКА ЦИТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА В ТЕСТЕ С СУЛЬФОРОДАМИНОМ В

<sup>1</sup>Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

<sup>2</sup>ГУ «Институт медицины труда» НАМН Украины, г. Киев, Украина,

<sup>3</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования  
имени П. Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>4</sup>Опольский университет, Польша

В статье представлены результаты исследования влияния 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий и растворов для перитонеального диализа на культуру клеток *Vero* с помощью теста с сульфородамином В. В нативной концентрации исследуемые растворы проявляли цитотоксическую активность. Количество жизнеспособных клеток после 24-часовой инкубации с исследуемыми образцами составляло 29,32–37,58% по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида – 37,44%. Препараты в разведении 3:1 (3 части образца и 1 часть среды для культивирования) и 2:1 проявляли несколько меньшее цитотоксическое действие (в пределах 32,65–56,27% и 38,07–48,84% соответственно) по сравнению с разведениями раствора натрия хлорида 61,33% и 55,44% соответственно. Разведения образцов средой для культивирования клеток в соотношении 1:1 и 1:2 проявляли еще меньшее цитотоксическое действие: после 24-часовой инкубации число жизнеспособных клеток составляло 51,48–67,94% и 53,49–88,85% соответственно по сравнению с разведениями раствора натрия хлорида 77,39% и 77,11%. Данные проведенных исследований указывают на то, что растворы для перитонеального диализа имеют цитотоксическое действие, которое при слабой связи корреляции ( $r=0,38$ ) несколько уменьшается при увеличении концентрации глюкозы. В данных исследованиях не установлено, какой фактор влияет на цитотоксичность клеток, однако показано, что при разведении растворов цитотоксическое действие уменьшается и увеличивает пролиферативная активность клеток.

**Ключевые слова:** перитонеальный диализ, жизнеспособность клеток, сульфородамин В.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы для оценки безопасности ксенобиотиков, в том числе лекарственных средств, в токсикологии одновременно с традиционными экспериментами на лабораторных животных используют альтернативные тесты-модели в условиях *in vitro* [1, 2]. Проведение сравнительных исследований позволяет сделать вывод, что модели и методы *in vitro* являются достаточно точными, быстрыми в постановке эксперимента и экономически рентабельными, с прогнозированием острой системной токсичности для человека [2]. Перспективность исследований с использованием методов *in vitro* на сегодняшний день также связана с возрастаю-

щим вниманием к гуманному отношению к теплокровным животным и сокращению их численности в научных экспериментах. Полученные результаты исследований показали относительно хорошую корреляцию между базальной цитотоксичностью ( $LC_{50}$ ) *in vitro* и данными  $LD_{50}$ , установленными на крысах, а также хорошую корреляцию между базальной токсичностью и летальными концентрациями в крови для человека [2]. Потенциальные противораковые эффекты разрабатываемых лекарственных средств также изучаются на раковых клетках человека *in vitro* [3].

По рекомендациям ISO (International Organization for Standardization), ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) и

других международных организаций исследования токсического действия различных химических веществ могут проводиться в условиях *in vitro* на культуре клеток, которая представляет собой высоко сбалансированный гомеостатический механизм, отвечающий на внешние раздражители разными путями. Характерные свойства культуры клеток – такие как гомогенность, длительный срок жизни, повышенная способность к делению – позволяют использовать их в качестве тест-объекта в токсикологических исследованиях. Тестирование на клетках *in vitro* позволяет получить информацию о потенциальном цитотоксическом действии вещества или препарата. Исследования проводят на первичных культурах клеток и тканей, выделенных из организма животных, человека, и перевиваемых или постоянных, полученных из отдельных видов опухолей. На сегодня создан достаточно большой банк клеточных линий, которые имеют разное органное и видовое происхождение. Общая цитотоксичность, как неблагоприятное воздействие на структуру и свойства клеток, оценивается по их способности к выживанию, пролиферации и функциональной активности. Учитывая указанное, на клеточном уровне можно выделить три основных механизма токсического действия: повреждение клеточных мембран, нарушение процессов метаболизма и нарушение регуляции деления клеток. Выбор клеток-мишеней зависит от ожидаемых биологических эффектов исследуемого вещества. Исследования непосредственно на культуре клеток человека упрощают экстраполяцию данных и

прогнозирование токсичности вещества по отношению к организму человека или фармакологических свойств исследуемого лекарственного средства [1–3, 4].

Для изучения биосовместимости растворов для перитонеального диализа (ПД) с брюшиной проводятся многочисленные исследования, среди которых распространены опыты по определению жизнеспособности клеточных линий в тестах с нейтральным красным и метилтетразолия бромидом (МТТ-тест). Литературные данные свидетельствуют, что традиционные растворы для ПД имеют низкую биосовместимость из-за высоких значений содержания глюкозы, натрия лактата, продуктов деградации глюкозы (ПДГ), осмолярности и низких значений pH. Однако остается неясным, насколько бионесовместимость присуща каждому фактору отдельно или их комбинации [5–9]. Собственные исследования в МТТ-тесте также подтвердили угнетение жизнеспособности клеток почек обезьяны [10].

Целью нашего исследования была оценка цитотоксического действия стерильных растворов натрия хлорида для инфузий и растворов для ПД на культурах клеток в условиях *in vitro* с помощью теста с сульфородамино В. Данный тест основан на способности анионного красителя сульфородамина В взаимодействовать с белками клеток, что позволяет определить степень пролиферации клеток [11].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Состав исследуемых растворов для ПД приведен в таблице 1. В работе использовали следующие методы исследований:

Таблица 1. – Состав исследуемых растворов для ПД

Номер лабораторной серии	Концентрация ионов, ммоль/л					Концентрация глюкозы моногидрата, г/л	Материал упаковки
	Na <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> CH(OH)COO <sup>-</sup>		
0	154	-	-	154			стекло
1 (10413)	132	1,25	0,25	95	40	15,0	-/-
2 (20413)	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-/-
3 (30513)	132	1,25	0,25	95	40	15,0	-/-
4 (40513)	132	1,25	0,25	95	40	42,5	-/-
5 (10415)	132	1,25	0,25	100	35	15,0	-/-
6 (20415)	132	1,25	0,25	100	35	25,0	-/-
7 (30415)	132	1,25	0,25	100	35	42,5	-/-
8 (21116)	132	1,25	0,25	95	40	42,5	ПВХ
9 (10117)	132	1,25	0,25	95	40	25,0	ПВХ

технологический, химический (аргентометрический – метод Мора), спектрофотометрический (определение содержания 3,4-дидеоксиглюкозон-3-ена (3,4-ДГЕ) и 5-оксиметилфурфурола (5-ОМФ) по оптической плотности при длине волны 228 нм и в максимуме поглощения ( $\lambda_{\text{max}}=273\text{--}279$  нм), потенциометрический, биологический (определение жизнеспособности клеток), а также методы статистической обработки результатов.

**Метод Мора.** 10 мл раствора для ПД помещают в коническую колбу вместимостью 50 мл, добавляют 0,8 мл раствора калия хромата (индикатор) и титруют 0,1 М раствором серебра нитрата до оранжево-желтой окраски раствора. 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 3,545 мг  $\text{Cl}^-$  (хлорид-ионов), которых в 1 мл раствора должно быть от 95 до 105% от заявленного содержания. Содержание хлорид-ионов ( $X_1$ ), в ммоль в 1 л раствора, рассчитывают по следующей формуле:

$$X_1 = \frac{V_1 \cdot K \cdot 3,545 \cdot 1000}{10 \cdot 35,45} = V_1 \cdot K \cdot 10, \quad (1)$$

где  $V_1$  – объем 0,1 М раствора серебра нитрата, использованного на титрование раствора для ПД, мл;

$K$  – коэффициент поправки к молярности 0,1 М раствора серебра нитрата,

10 – объем исследуемого раствора для титрования, мл.

Процесс деградации глюкозы оценивали по изменению значений pH и оптической плотности при длине волны 228–230 нм, а также в максимуме поглощения в диапазоне длин волн 273–286 нм до и после стерилизации и при хранении. Значение pH исследуемых растворов измеряли в интервале температур 20°C–25°C. Перед измерениями pH-метр калибровали с помощью буферных растворов со значениями pH 4,01, 6,87, 9,18.

Приборы, используемые в исследованиях: pH-метры «pH-150 M» (Республика Беларусь), «Sartorius AG» (Германия), бюретки I класса точности (объем бюретки 25,0 мл, цена деления 0,05 мл, точность измерения 0,03 мл); спектрофотометры Hitachi U-2810 (Hitachi High-Technologies Corporation, Япония) и Optizen POP (Mecasys Co. Ltd., Корея) с кюветой с толщиной слоя жидкости 1 см.

Исследовали цитотоксическое действие препаратов: 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий (образец 0с) и 9 образцов растворов для ПД (образцы: 1с, 2с, 3с, 4с, 5с, 6с, 7с, 8с, и 9с). Серию разведений исследуемых образцов (3:1, 2:1, 1:1 и 1:2) готовили из нативных образцов разведением питательной средой для культивирования клеток. Каждое разведение каждого образца исследовали в 2 повторениях.

Объектом исследования в условиях *in vitro* была культура клеток почки обезьяны (линия Vero). Клетки культивировали в питательной среде RPMI 1640 с содержанием 4 ммоль/л L-глутамина, 10% эмбриональной телячьей сыворотки в увлажненной атмосфере с 5%  $\text{CO}_2$  при температуре 37°C. Замену среды проводили каждые 2 суток. Плотность монослоя исследуемых клеток составляла  $(2,0\text{--}4,0) \times 10^4$  клеток/см<sup>2</sup>.

Для работы на культуре клеток использовали специальное оборудование: ламинарный бокс, микроскоп бинокулярный, термостат с 5%  $\text{CO}_2$ , центрифугу с ротором для планшетов, ИФА-ридер Sunrise Tecan (Австрия), пипетки дозаторы одно- и многоканальные переменного объема от 1 до 1000 мкл, камеру Горяева, весы электронные лабораторные, холодильник бытовой электрический с морозильной камерой, анализаторы с погрешностью измерений  $\text{pH} \pm 0,01$ .

В ходе эксперимента клетки высаживали в лунки 96-луночного планшета. В каждую опытную лунку вносили по 100 мкл соответствующего разведения препарата (в 2 параллелях на каждое разведение). В контрольные лунки вносили по 100 мкл культуральной среды. Планшеты инкубировали в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе 24 часа при температуре 37°C и 5%  $\text{CO}_2$ . После прекращения инкубации из каждой лунки осторожно удаляли культуральную среду и промывали лунки теплым фосфатным буферным раствором для удаления белков культуральной среды, которые могут существенно влиять на результаты эксперимента. Затем добавляли 10% раствор трихлоруксусной кислоты на физиологическом растворе для фиксации клеток и выдерживали в течение 60 мин в холодильнике при температуре 4°C. По окончании фиксации планшеты осторожно промывали проточной водой и просушивали на фильтровальной бумаге. Для окраски

добавляли 0,4% раствор сульфородамина В и выдерживали при комнатной температуре в течение 60 мин. Для удаления красителя лунки трижды промывали 1% раствором кислоты уксусной ледяной. Затем в каждую лунку добавляли по 100 мкл 10 ммоль раствора Trise-base для растворения красителя, держали на шейкере 15 мин при скорости до 250 об/мин. Определяли оптическую плотность содержимого лунок при длине волны 540 нм с помощью ИФА-ридера Sunrise Tecan (Австрия).

Оценку результатов проводили по формуле:

$$\text{КЖК} = \text{ОП}_{\text{ок}} / \text{ОП}_{\text{кк}} \times 100\%, \quad (2)$$

где КЖК – количество жизнеспособных клеток,

$\text{ОП}_{\text{кк}}$  – оптическая плотность в контрольных лунках (клетки с питательной средой),

$\text{ОП}_{\text{ок}}$  – оптическая плотность в опытных лунках (клетки с исследуемыми образцами).

Для характеристики силы связи между двумя переменными использовали классификацию Ахима Бьюля и Петера Цефеля (коэффициент корреляции,  $r$ ): до 0,2 – очень слабая, до 0,5 – слабая, до 0,7 – средняя, до 0,9 – высокая и выше 0,9 – очень высокая корреляция.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния 0,9% раствора натрия хлорида для инфузий и растворов для ПД на культуру клеток Vero представлены в таблице 2.

В нативной концентрации исследуемые растворы проявляли умеренно выраженную цитотоксическую активность. Количество жизнеспособных клеток после 24-часовой инкубации составляло 29,32–37,58%. При этом наибольшая цитотоксическая активность была установлена для образца 5с (29,32%), а наименьшая – для образцов 0с (37,44%) и 6с (37,58%) по отношению к контрольным лункам. Препараты в разведении 3:1 (3 части образца и 1 среды для культивирования) и 2:1 (2 части образца и 1 среды для культивирования) проявляли несколько меньшее цитотоксическое действие (в пределах 32,65–61,13% и 38,07–55,44% соответственно). Разведения образцов средой для культивирования клеток в соотношении 1:1 и 1:2 проявляли еще меньшее цитотоксическое действие. Так, после 24-часовой инкубации с препаратами в разведениях 1:1 и 1:2 оставалось 51,48–77,39% и 53,49–88,85% жизнеспособных клеток (таблица 2, рисунок 1).

Таким образом, полученные результаты исследования позволяют сделать вывод, что нативные растворы для ПД проявляли более выраженное цитотоксическое действие по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида. Уменьшение концентрации препаратов в инкубационной среде путем их разведения способствовало повышению выживаемости клеток почки обезьяны линии Vero и увеличению их количества.

После инкубации с исследуемыми образцами, кроме снижения жизнеспособности клеток, наблюдали изменения их морфологии и состояния монослоя по сравнению с контрольными лунками, где клетки оставались в виде целостного монослоя с плотными межклеточными контактами;

Таблица 2. – Влияние стерильных 0,9% раствора натрия хлорида и растворов для ПД и их разведений на жизнеспособность клеток почек (линия Vero), (данные SRB-теста после 24-х часов инкубации),  $M \pm m$

Разведение	Образцы, % жизнеспособных клеток									
	0с	1с	2с	3с	4с	5с	6с	7с	8с	9с
Нативный	37,44± 0,21	29,52± 0,35	31,12± 0,56	33,41± 1,46	35,08 ±0,35	<b>29,32± 0,0</b>	37,58± 0,07	35,36± 0,21	32,23± 0,28	31,12± 0,14
3:1	<b>61,13± 1,39</b>	47,52± 0,42	56,27± 0,69	38,35± 1,39	39,25± 0,35	43,56± 0,49	42,10± 0,42	<b>32,65± 0,42</b>	38,83± 0,07	40,15± 0,42
2:1	<b>55,44± 2,22</b>	48,84± 4,93	43,42± 2,57	46,68± 4,72	<b>38,07± 3,06</b>	45,78± 5,63	44,67± 3,96	42,17± 0,49	39,32± 2,08	39,04± 1,25
1:1	<b>77,39± 3,33</b>	67,94± 2,64	62,38± 2,36	54,25 ±1,32	67,04± 2,01	60,16± 4,31	59,67± 1,46	63,01± 0,76	<b>51,48± 2,85</b>	64,05± 2,7
1:2	77,11± 4,31	66,83± 2,22	<b>88,85± 4,10</b>	74,12± 2,57	62,04± 4,93	55,51± 5,49	78,29± 4,10	62,87± 0,35	61,34± 2,01	<b>53,49± 1,53</b>

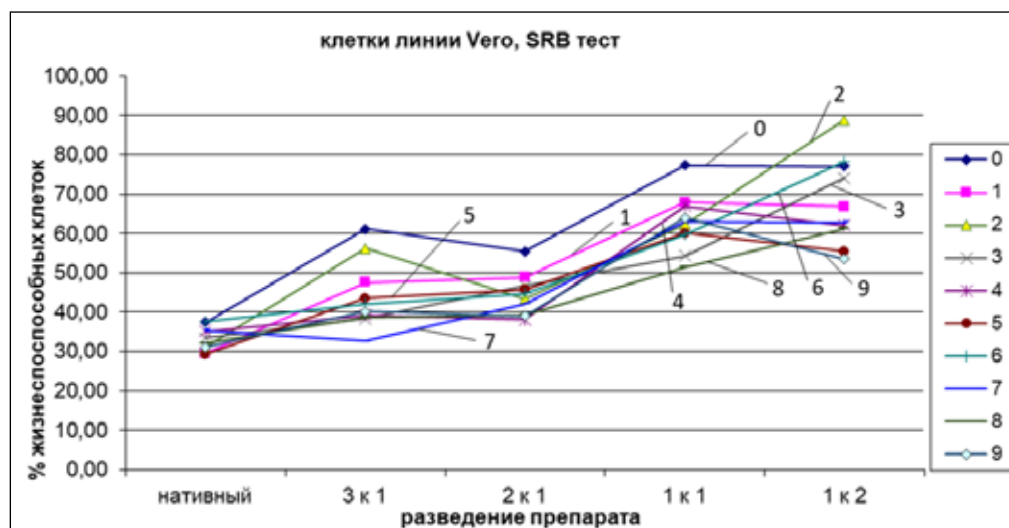


Рисунок 1. – Влияние исследуемых образцов на выживаемость клеток почки обезьяны линии Vero (данные SRB-теста в % по отношению к контролю)

Таблица 3. – Физико-химические свойства нативных простерилизованных 0,9% раствора натрия хлорида и растворов для перитонеального диализа

Показатели	Идентификация и физико-химические свойства исследуемых образцов									
	0с	1с	2с	3с	4с	5с	6с	7с	8с	9с
pH (pH 150M)	5,11	5,77	5,37	5,44	5,25	5,70	5,42	5,64	5,57	5,43
pH (pH 410)	5,07	5,63	5,20	5,28	5,07	5,56	5,27	5,49	5,41	5,29
Оптическая плотность при $\lambda=228$ нм	0,038	0,340	1,081	0,877	1,587	0,294	0,733	0,349	0,668	0,851
Оптическая плотность в максимуме в диапазоне $\lambda=273-279$ нм	макс. отс. 0,002 при 273-286 нм	макс. отс. 0,043-0,034 при 273-286 нм	0,923	0,686	1,695	макс. отс. 0,027-0,022 при 273-286 нм	0,483	макс. отс. 0,074-0,063 при 273-286 нм	0,262	0,457
Содержание хлоридов, ммоль/л, $\bar{X} \pm \Delta$	152 $\pm$ 0	95,75 $\pm$ 0,35	94,63 $\pm$ 0,25	96,5 $\pm$ 0	94,5 $\pm$ 0,71	100,75 $\pm$ 0,35	100,17 $\pm$ 0,29	99,65 $\pm$ 0,21	99,0 $\pm$ 0,41	99,75 $\pm$ 0,23
Содержание хлоридов от номинального, % (95-105 %)	98,7	100,79	99,61	101,58	99,47	100,75	100,17	99,65	104,21	105,0

структура и мембрана клеток были не нарушены, интенсивность окраски сульфородамино В соответствовала стандартному уровню при нормальном процессе синтеза белка. Инкубация клеток линии Vero с препаратами в нативной концентрации вызвала угнетение синтеза белка почти в 60% клеток, при этом межклеточные контакты и монослой клеток были нарушены. При воздействии препаратов в разведении 3:1 и 2:1 монослой клеток по сравнению с контролем был не плотным, наблюдалась незначи-

тельная потеря межклеточных контактов. Препараты в разведении 1:1 и 1:2 практически не изменяли структуру клеток, целостность их мембран и монослоя, наличие межклеточных контактов, процесс синтеза белка не имел существенных различий по сравнению с клетками в контрольных лунках.

В исследованиях была установлена слабая корреляция между увеличением жизнеспособности клеток и увеличением концентрации глюкозы в растворах ( $r=0,37$ ), что можно объяснить положи-

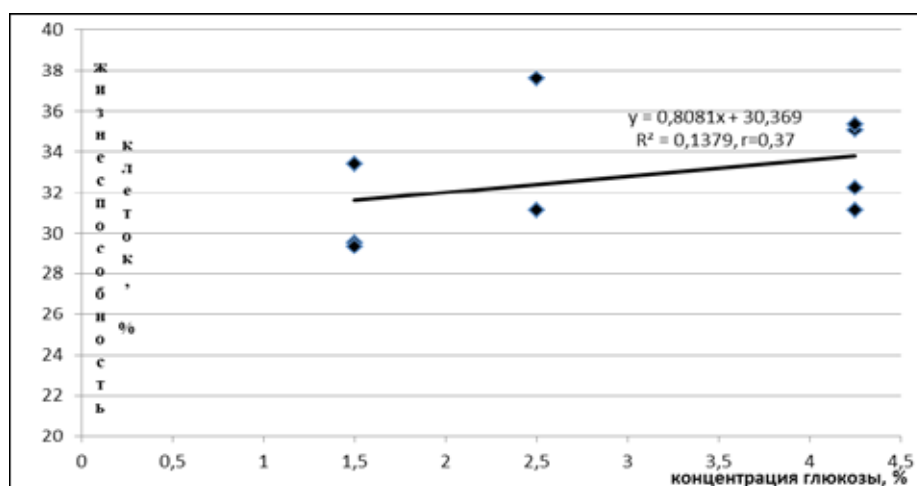


Рисунок 2. – Оценка жизнеспособности клеток в тесте с сульфородаминем В в зависимости от концентрации глюкозы

тельным влиянием глюкозы на синтез белков в клетках почки обезьяны (рисунок 2). О положительном влиянии глюкозы на жизнеспособность клеток *in vitro* заявляют Distler и соавт. (2014) [4].

При изучении влияния оптической плотности исследуемых растворов для ПД при 228 нм на жизнеспособность клеток в

тесте с сульфородаминем В была установлена очень слабая корреляция ( $r = 0,179$ ) между увеличением жизнеспособности клеток и увеличением оптической плотности при длине волны 228 нм, на основе чего можно сделать вывод, что 3,4-ДГЕ почти не влияет на синтез белка клеток почки обезьяны (рисунок 3).

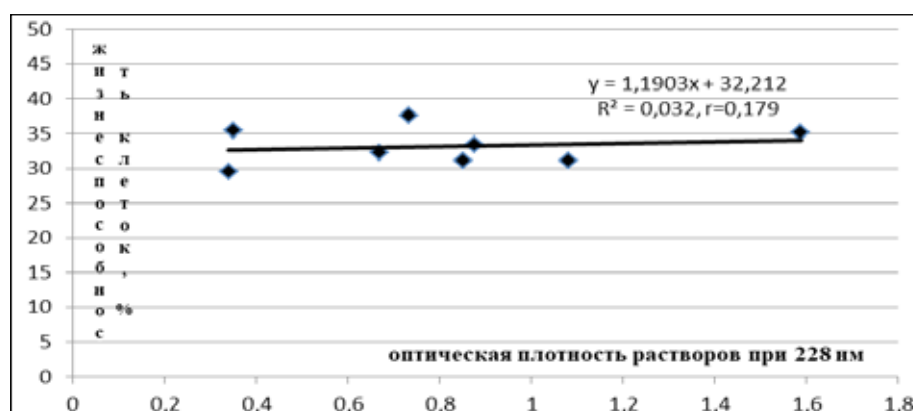


Рисунок 3. – Оценка жизнеспособности клеток в тесте с сульфородаминем В в зависимости от оптической плотности растворов для ПД при 228 нм

При установлении зависимости между жизнеспособностью клеток и pH растворов была установлена слабая корреляция между уменьшением жизнеспособности клеток почки обезьяны по мере увеличения pH растворов после стерилизации ( $r = 0,380$  при использовании pH метра pH 150M и  $r = 0,378$  при использовании pH метра pH 410). В то же время установлена аналогичная слабая корреляция, однако с более высоким коэффициентом корреляции ( $r = 0,450$ ), между уменьшением pH растворов для ПД и уве-

личением концентрации глюкозы (рисунки 4, 5). Данные такой взаимосвязи можно также объяснить тем, что на пролиферативную способность клеток в определенной степени влияет концентрация глюкозы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные проведенных исследований указывают на то, что растворы для ПД проявляют цитотоксическое действие по сравнению с 0,9% раствором натрия хлорида,

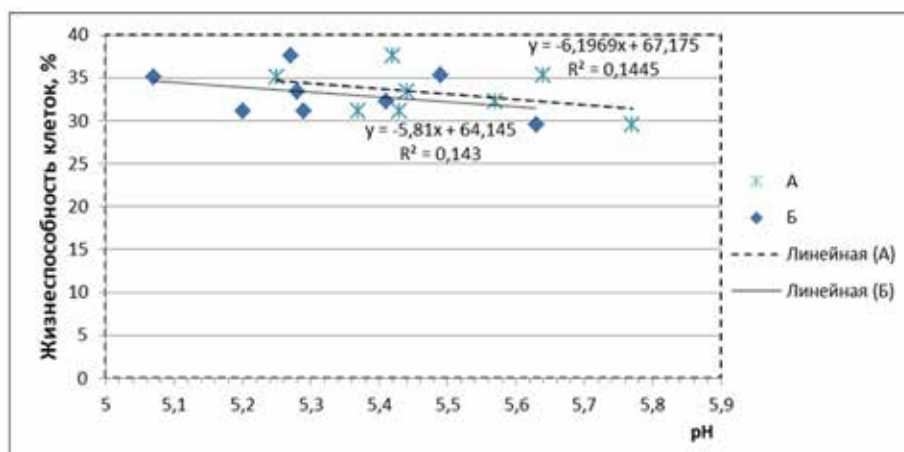


Рисунок 4. – Оценка жизнеспособности клеток в тесте с сульфородамино В в зависимости от pH растворов для ПД (А – pH метр pH150 М, Б – pH метр pH410)

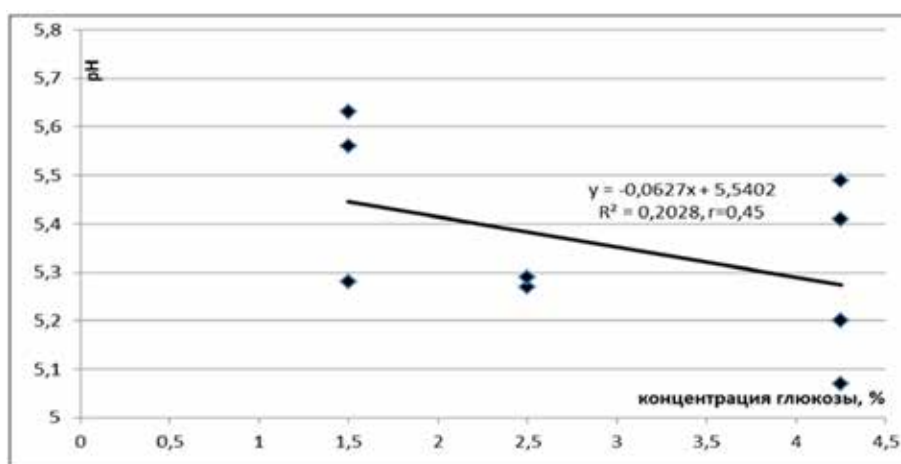


Рисунок 5. – Зависимость pH растворов для ПД от концентрации глюкозы

которое при слабой связи корреляции несколько уменьшается при увеличении концентрации глюкозы. В данных исследованиях не установлено, какой фактор влияет на цитотоксичность, однако показано, что при разведении растворов цитотоксическое действие уменьшается, а пролиферативная активность клеток увеличивается. Наши исследования подтвердили гипотезу о негативном влиянии комплекса факторов: кислых значений pH (5,11–5,77), ПДГ, содержания глюкозы и натрия лактата, а также повышенной осмолярности растворов на пролиферативную активность клеток почек обезьяны линии Vero.

**Соавтор Наталья Гудзь благодарна Международному Вышеградскому фонду (контракт № 51700107) за предоставление стипендии для проведения исследований, связанных с растворами для диализной терапии.**

## SUMMARY

N. I. Hudz, A. M. Filipetskaya,  
O. S. Lagutina, R. S. Korytniuk,  
P. P. Wiczorek

### ESTIMATION OF CYTOTOXIC ACTION OF SOLUTIONS FOR PERITONEAL DIALYSIS IN THE TEST WITH SULPHORODAMIN B

The results of the study of the effect of 0,9% solution of sodium chloride for infusions and solutions for peritoneal dialysis on the culture of Vero cells with sulforhodamin B test are presented in the article. In native concentration the studied solutions have shown cytotoxic activity. The number of viable cells after 24 hours incubation on the samples studied made 29,32–37,58% compared to 0,9% sodium chloride solution made 37,44%. The 3:1 (3 parts of the sample and 1 part of culture medium) and 2:1 diluted preparations (2 parts of



the sample and 1 part of culture medium) exhibited a slightly lower cytotoxic effect (within 32,65–56,27% and 38,07–48,84% respectively) in comparison with the dilutions of sodium chloride solution of 61,33% and 55,44% respectively. The dilutions of the samples by the medium for cells cultivation in proportion 1:1 and 1:2 showed even less cytotoxic effect: after 24 hours incubation the number of viable cells made 51,48–67,94% and 53,49–88,85% respectively compared to dilutions of sodium chloride solution of 77,39% and 77,11%. The data of the conducted studies indicate that solutions for peritoneal dialysis have cytotoxic effect which at weak correlation ( $r = 0,38$ ) decreases slightly with an increase of glucose concentration. In these studies it has not been established which factor effects cells cytotoxicity, but it has been shown that while diluting the solutions cytotoxic effect decreases and proliferative activity of cells increases.

Keywords: peritoneal dialysis, cell viability, sulphorodamin B.

***Co-author Natalia Hudz is grateful to the International Visegrad Fund (contract No. 51700107) for providing scholarship for conductiong studies related to solutions for dialysis therapy.***

### ЛИТЕРАТУРА

1. Альтернативні методи і тест-системи / І. М. Трахтенберг [та ін.] / К.: ВД «Авіцена», 2008. – 268 с.
2. Acute-Tox- Optimization and pre-validation of an in vitro test strategy for predicting human acute toxicity / C. Clemedson [et al.] // ALTEX. – 2006. – № 22 (special Issue). – P. 254–258.
3. Alam, F. Cytotoxic activity of extracts and crude saponins from *Zanthoxylum armatum* DC. against human breast (MCF-7, MDA-MB-468) and colorectal (Caco-2) cancer cell lines / F. Alam, Q. N. Saqib, A. Waheed // Complementary and Alternative Medicine. – 2017. – № 17. – P. 1–9.
4. Combes, R. D. The use of human cells in biomedical research and testing / R. D. Combes // Altern. Lab. Anim. – 2004. –

№ 32. – P. 43–49.

5. Structure- and Concentration-Specific Assessment of the Physiological Reactivity of  $\alpha$ -Dicarbonyl Glucose Degradation Products in Peritoneal Dialysis Fluids / L. Distler [et al.] // Chem. Res. Toxicol. – 2014. – № 27. – P. 1421–1430. [https:// dx.doi.org/10.1021/tx500153n](https://dx.doi.org/10.1021/tx500153n).

6. Diaz-Buxo, J. A. PD solutions: new and old / J. A. Diaz-Buxo, D.-A. Sawin, R. Himmele // Dialysis and Transplantation. – 2011. – P. 356–361. DOI: 10.1002/dat.20601.

7. The association between glucose exposure and the risk of peritonitis in peritoneal dialysis patients / A. T. N. Diepen [et al.] // Perit. Dial. Int. – 2016. – Vol. 36. – P. 533–539.

8. Гудзь, Н. І. Влияние продуктов деградации глюкозы на перитонеальную мембрану/ Н. І. Гудзь // Рецепт. – 2014. – № 3. – С. 138–144.

9. Гудзь, Н. І. Вплив розчинів для перитонеального діалізу на життєздатність і біохімічні маркери клітин різних типів *in vitro* і *ex vivo* / Н. І. Гудзь, Р. С. Коритнюк, Н. М. Воробець // Збірник наукових праць НМАПО імені П. Л. Шупика. Вип. 26. – 2016. – С. 168–178.

10. Визначення життєздатності клітин під час фармацевтичної розробки розчинів для перитонеального діалізу / Н. І. Гудзь [та ін.] // Фармаком. – 2017. – № 3. – С. 54–63.

11. Методичні рекомендації. Оцінка безпеки лікарських нанопрепаратів / І. М. Трахтенберг [та ін.] / Київ, 2013, Затверджено на засіданні Науково-експертної ради Державного експертного центру МОЗ України (протокол № 8 від 26.09.2013). – 108 с.

### Адрес для кореспонденції:

79010, Україна,  
г. Львов, ул. Пекарская, 75,  
Львовский национальный медицинский  
университет им. Данила Галицкого,  
кафедра технологии лекарств и биофармации,  
тел.: +38 (032) 276-85-84,  
e-mail: natali\_gudz@ukr.net,  
Гудзь Н. І.

Поступила 11.10.2017 г.